

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 19 décembre 2017

Hôpital cantonal de Genève

Les rythmes circadiens : la longue route des mécanismes de la médecine

Prof. S. Brown



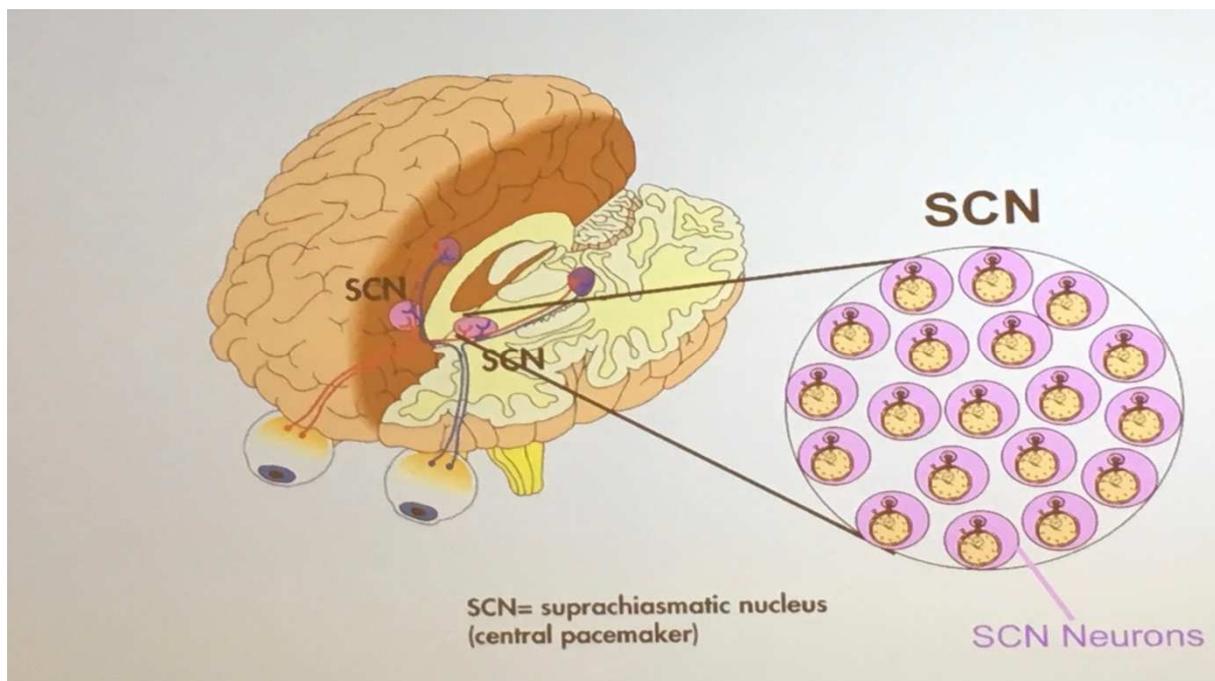
Le Prof. Brown nous vient de Zürich...

(Le sujet est assez compliqué donc je me suis permis d'aller piocher dans Wikipedia des compléments d'infos).

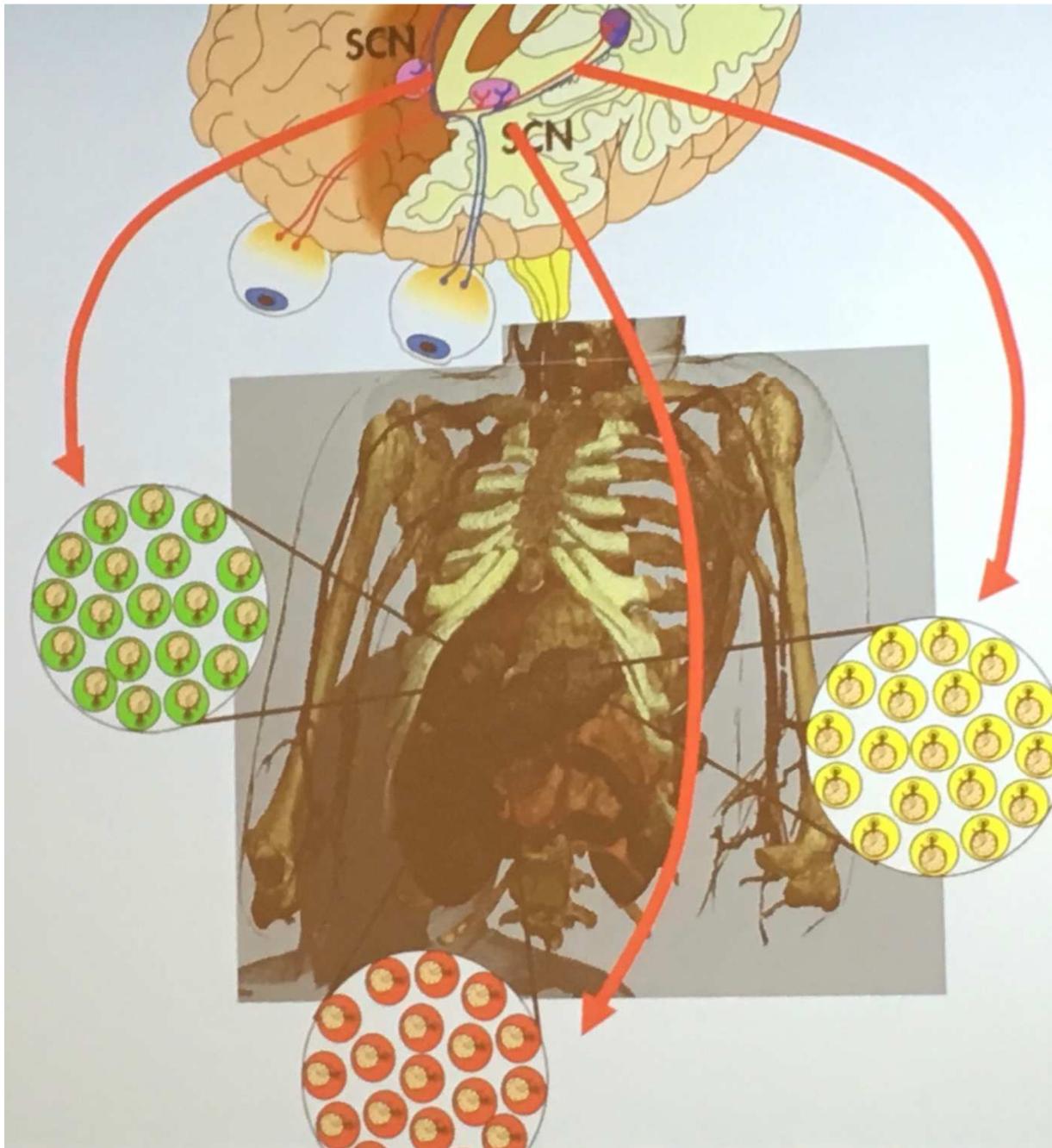
Tous les mammifères ont des rythmes circadiens...c'est-à-dire le sommeil, l'activité physique, la vigilance, le rythme cardiaque et la pression artérielle, la température du corps, la sécrétion hormonale, la digestion et les mécanismes d'épuration, les fonctions immunitaires les périodes d'accouplement/reproduction, etc....

L'horloge centrale se situerait dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC)...constitué de 20'000 neurones interagissant avec de nombreuses régions cérébrales ; il faut donc une horloge centrale et 20'000 (au moins) horloges périphériques, chacune avec leur tic-tac pouvant varier de +ou- 10 minutes/24 hrs...(c'est aussi dans le NSC que sont sécrétés la vasopressine et le peptide vasoactif intestinal...)

De nombreux aspects du comportement des mammifères ont un rythme circadien (le sommeil, les taux d'hormones, la température du corps, les fonctions immunitaires et la digestion).



Le NSC contrôle les rythmes circadiens. Dans le cas du sommeil, par exemple, la durée totale est maintenue chez les rats avec une lésion du NSC mais la durée et l'organisation des phases de sommeil deviennent imprévisibles. En effet, ce rythme circadien est perdu lors de l'ablation du NSC. Le NSC contrôle des « oscillateurs esclaves » dans les tissus périphériques, qui montrent leur propre rythmicité de minute mais qui se synchronisent avec le NSC (Wiki). Il semble même que presque chaque cellule ait son horloge interne.

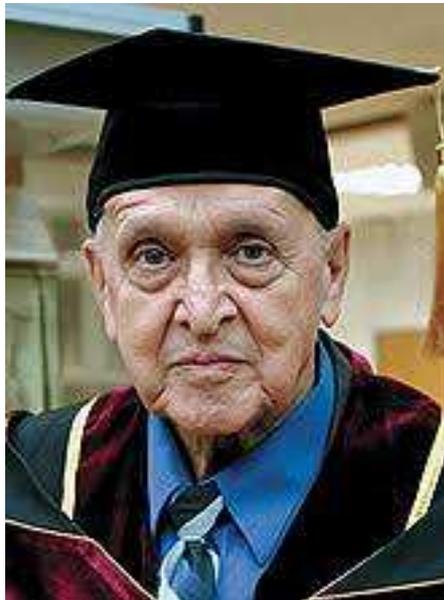


On nous cite les noms des pères fondateurs du rythme circadien...

Jean-Jacques d'Ortous de Mairan (1678-1781), qui observa le rythme circadien de l'ouverture et de la fermeture des feuilles de mimosa.

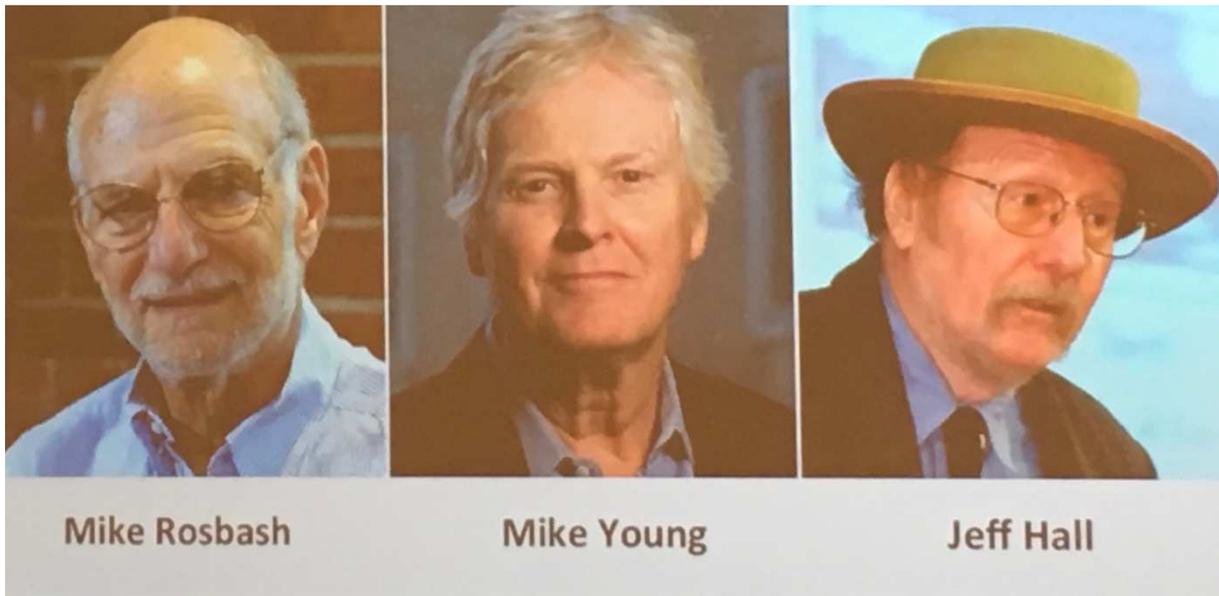


Franz Halber (1919-2013) qui, malgré 2 nominations pour le prix Nobel, ne l'a jamais obtenu, mais à qui l'on doit le mot « circadien » (circa=environ ; diem=un jour)...



et les 3 récipiendaires du Prix Nobel de cette année... Mike Robash, Mike Young et Jeff Hall, pour la découverte des mécanismes biologiques contrôlant nos horloges internes.

Les deux gènes Clock (Clk) et Period2 (Per2) font partie des gènes les mieux décrits parmi ceux impliqués dans le contrôle du rythme circadien dans les cellules du NSC. (Wiki)



A propos des célébrités on se souviendra aussi de l'archéologue Michel Siffre, passant 62 jours dans le gouffre de Scarassone sans aucun repères temporels en 1962 « Sous terre sans repère, c'est le cerveau qui crée le temps »

Et finalement...Ueli Schibler (1947...)



...dont les travaux permettent fortement de supposer que chaque cellule possède sa propre horloge biologique, même lorsque celle-ci est cultivée in vitro.

On peut penser que selon la protéine produite par le « gène de l'horloge » lorsque celle-ci est stable, on aboutit à une périodicité plus longue, avec des individus souvent en retard...alors que lorsque la protéine est plus instable à des périodes plus courtes et des individus plutôt en avance...

Il peut y avoir des effets contradictoires parfois entre l'intérieur et l'extérieur...comme la lumière par exemple...voir ci-dessous...

La lumière extérieure joue un rôle important : le NSC reçoit des informations depuis des cellules ganglionnaires photosensibles sur la rétine, via le tract

rétinohypothalamique. Les neurones dans le NSC ventrolatéral ont la capacité d'avoir une expression génique induite par la lumière.

Les cellules ganglionnaires contenant de la mélanopsine dans la rétine ont une connexion directe au NSC ventrolatéral (NSCvl) par le tractus rétinohypothalamique. Si la lumière est allumée la nuit, le NSCvl relaie cette information par le NSC par un processus appelé entraînement. On pense que les neurones dans le NSC dorsomédial ont un rythme endogène de minuit (chez l'humain environ minuit et 11 minutes) qui peut persister même en cas d'obscurité permanente. Un mécanisme GABAergique couple les régions ventrale et dorsale dans le NSC. (Wiki)

C'est donc toujours plus compliqué que ce que l'on pense...

Le NSC envoie des informations vers d'autres noyaux de l'hypothalamus et vers la glande pinéale pour moduler la température du corps et la production d'hormones comme le cortisol et la mélatonine. Il y aura alors libération (ou non) de mélatonine par la glande pinéale lorsque la luminosité est faible ou nulle ; chez les mammifères le principal stimulateur circadien est situé dans le noyau suprachiasmatique. (Wiki)

Idem pour l'exercice et la prise de nourriture...

Si je prends l'habitude de manger un sandwich à 2 hres du matin, rapidement, je vais me mettre à me réveiller 1 hre avant pour être prêt pour mon sandwich le moment voulu... (Pavlov + horloge ?).

Le NSC concentre les diverses stimulations (par les yeux ou la peau) de modification de la luminosité de l'environnement, ce qui l'aide à se resynchroniser. Des perturbations peuvent entraîner des troubles du rythme circadien du sommeil. (Wiki)

Parfois effectivement ça se dérègle trop, et ceci en particulier pour tout ce qui concerne les « shift-work » (travail par équipe 24h sur 24)...c'est mauvais pour la santé...

- Une souris à qui on bousille (knock-out) ses NSC va devenir diabétique, idem si on bousille les horloges internes pancréatiques et/ou musculaires.
- Idem pour la réparation de l'ADN suite à des mutations...la réparation de l'ADN se fait pour 60% la journée et pour 40% la nuit...Les souris sans NS ont plus de tumeurs que les autres et celles-ci croissent plus vite.
- La synthèse des neurotransmetteurs suivent aussi des rythmes circadiens, et le travail en équipe 24/24h peut conduire à des tendances dépressives et/ou maniaques par troubles de la synthèse de la DOPA ou de la MAO, il peut même y avoir des problèmes d'addictions qui se développent...
- Sans parler des problèmes de sommeil....

Bref...le travail en équipe 24/24h c'est mauvais pour la santé...que les employeurs se le disent...

Ensuite, il y a la chronopharmacologie qui se base sur l'activité cyclique de certaines enzymes inhibées par certains médicaments...comme les statines qui inhibent l'HMGCoA reductase qui est active essentiellement la nuit et qui devrait théoriquement du moins pousser à une prise nocturne des statines plutôt que diurne...

Idem pour certains facteurs de la coagulation qui sont actifs le matin, qui entraînent une cascade de facteurs de coagulation ce qui fait que la plupart des infarctus ont lieu au petit matin...

Idem encore pour l'arthrite rhumatoïde qui présenterait plus de symptômes le matin que l'après-midi.

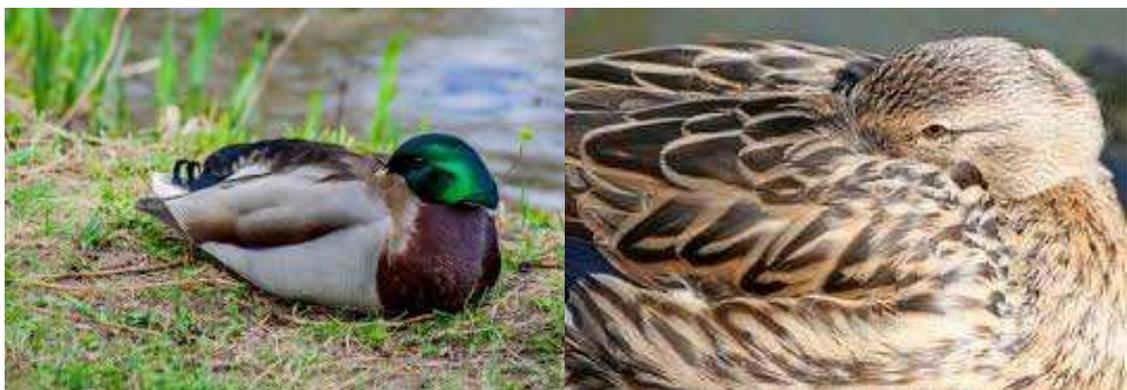
L'avenir sera peut-être d'étudier pour chaque tissu humain son rythme biologique...

Pour ce qui est du rapport lumière et santé...on retiendra que dans le Grand Nord il y a effectivement lors de la longue nuit polaire, plus de dépression et de diabète mais pas plus de cancers...

On nous rappelle les diverses adaptations possibles du sommeil...on peut dormir par petit bout de cerveau...et probablement que si j'ai trouvé cet exposé un peu aride c'est que j'étais fatigué et qu'une partie de mon cerveau s'est « reposé » pendant que je continuais à faire semblant d'écouter tout en tenant mon crayon...Les oiseaux « martinets » sont champions pour dormir un demi cerveau à la fois tout en volant, parvenant ainsi à rester en vol plus d'une année sans se poser...



Mais plus près de nous (par exemple au pied de l'île Rousseau) les canards qui dorment en groupe s'arrangent pour que ceux du centre puissent dormir sur leurs 2 oreilles c'est-à-dire avec leurs deux yeux fermés alors que ceux de l'extérieur ne dorment que d'un œil au propre comme au figuré...il n'y a qu'un hémisphère qui dort...et probablement c'est ce que fait une bonne partie des auditeurs du colloque quand ça devient ennuyeux...



Je vous souhaite un bon Noël et de pouvoir enfin dormir de vos 2 hémisphères sans horloge ni interne ni externe.

On repart à zéro avec une nouvelle page blanche dans 15 jours...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch